

Applicant/Serial No.: Thomas Hille et al. / 09/486,266
Filed/Conf. No. May 3, 2000 / Conf. No. 3529
Examiner/Group: Isis Ghali / 1615
Amendment mailed: November 20, 2003
Attorney File: RO0254US.RCE (#90568)

REMARKS

This is in response to the final Office Action dated May 20, 2003. The undersigned first wishes to express his appreciation for the cordiality extended to him, to the Applicant Dr. Thomas Hille, and to Dr. Volker Siemund during the personal interview that was conducted on October 21, 2003. The following remarks and the attached Declaration of Dr. Hille are consistent with the discussion that occurred at the interview.

The present invention is directed to a transdermal therapeutic system comprising a detachable protective layer, a pressure-sensitive reservoir layer comprising at least one active substance, and a backing layer comprising a unidirectional elastic material having an elasticity of at least 20%, wherein the material is a woven fabric, and wherein the reservoir layer contains a water-absorbing polymer. This invention offers significant advantages over the prior art, particularly when considered in the commercial production of the type of systems to which the present invention is directed. According to the prior art as discussed below, transdermal therapeutic systems ("TTS") have a backing which is elastic in two directions. The reason for this type of elasticity is so that the backing will be comfortable on the skin since it moves with the skin in the direction that the skin moves. However, a serious problem arises in the commercial production of such TTS's in that the backing tends to curl as it moves through the high production process. As explained in paragraph 8 of Dr. Hille's attached Declaration, the TTS is inserted between layers of sheet material which are sealed on their edges to form a pouch. As the bi-directional elastic material moves through the

process for insertion between a pair of cover layers such as those made from foil, curling occurs which disrupts the pouching process which can cause an unacceptable amount of waste. What the present inventors have found, surprisingly, is that a backing which is elastic in only one direction, i.e., a unidirectional elastic material (which is cited in the claims as having an elasticity of at least 20%), is comfortable to the wearer of the system as is stated in paragraph 13 of Dr. Hille's Declaration. The unidirectional elastic material avoids the problem of curling and yields a satisfactory product.

According to the final Office Action of May 20, 2003, all of the claims pending in the application had been rejected under 35 U.S.C. 103(a) as being unpatentable over U.S. 4,390,520 (U.S. '520) or U.S. 5,225,199 (U.S. '199) by themselves or U.S. '520 in combination with U.S. '199. The Applicants respectfully submit that the application in its present form is patentable over the cited references for the reasons set forth below, and that the application should be allowed.

According to the Office Action, U.S. '520 discloses a transdermal analgesic adhesive comprising a pressure-sensitive adhesive layer containing the drug and a flexible substrate (backing). It is stated on page 3 of the Office Action that U.S. '520 discloses a "uni-directional elastic backing." The backing is said to expand in one direction and is prepared from polyethylene and having a moisture permeability of a set amount. The adhesive layer is said to comprise vinyl pyrrolidone. The Applicants respectfully disagree with this description of U.S. '520.

The substrate disclosed and described in U.S. '520 is flexible, but not elastic. The specification refers to the flexibility in column 2, line 15 ("a flexible substrate"), column 2, line 49 ("The flexible substrate..."), and claim 1, line 3 ("a flexible polymer substrate..."). Moreover, the polyethylene disclosed in U.S. '510 is not elastic in either direction. Referring to Example 1 shown

column 5, lines 37-60, the polyethylene fiber is not elastic, and the corona discharge does not add elasticity.

At the interview held on October 21, 2003, the Examiner pointed out the following sentence from column 2, line 68, to column 3, lines 4-6: "Further, the above described substrate preferably has a property of expanding in at least one direction to prevent a disagreeable sense of tension. With a substrate which is not elastic, a suitable process for providing elasticity is provided. When the substrate has elasticity, the substrate follows the expansion and contraction of the skin when applied to the body." During the discussion which followed, it was explained that this was a mistake in the application, and that the proper term was "flexibility" and not "elasticity." Moreover, there was no other disclosure or any example given demonstrating elasticity at all, or in only one direction. In the present invention, the backing is unidirectionally elastic. In the embodiments of the present invention, elastic fibers for imparting an elasticity in one direction are used, and non-elastic fibers are used in the other direction. The difference between the present invention and U.S. '520 is discussed in the accompanying Declaration of Dr. Thomas Hille, which is discussed later.

The Office Action further said, with respect to U.S. '520, that it disclosed an adhesive layer comprising vinyl pyrrolidone. Reference was made to the Abstract, but the Abstract discloses a vinyl monomer which has a pressure-sensitive adhesive property at room temperature. Furthermore, U.S. '520 states in column 3, lines 13-18, that acrylic copolymers are composed of alkyl acrylates and a functional monomer and/or a vinyl monomer suitable for a vinyl monomer. Column 3, lines 55-56, states that suitable vinyl monomers which can be used include vinyl pyrrolidone. The copolymerization of alkyl acrylates and vinyl pyrrolidone yields: The...VP-AA-AA-VP-AA-VP-VP-AA-VP-AA-VP-AA-AA.... This is a statistically mixed copolymer.

On the other hand, the pressure-sensitive reservoir layer in the present invention contains a water-absorbing polymer. One water-absorbing polymer is polyvinylpyrrolidone (page 9, lines 12-15). The polymerization of vinyl pyrrolidone yields polyvinylpyrrolidone:

...VP-VP-VP-VP-VP-VP-VP-VP...

which is a homopolymer. This is also set forth in paragraph 17 of the attached Declaration of Dr. Thomas Hille. It is, therefore, respectfully submitted that claims 42 and 43 are also allowable over U.S. '520.

Thus, according to an aspect of the present invention, a mixture of two different polymers is disclosed. U.S. '520 discloses vinyl pyrrolidone as a suitable vinyl monomer which can be used as a functional monomer as set forth in combination with an alkyl acrylate (col. 3, line15) and they are copolymerized together. In the present invention, polyvinylpyrrolidone is polymerized with itself. Therefore, the present invention as defined in claims 42 and 43 is patentably distinct from U.S. '520. This, of course, is in addition to the allowance of these claims along with the allowance of their parent claim as discussed herein.

The Office Action goes on to state that U.S. '199 teaches a pharmaceutical plaster comprising a film layer (representing the backing), an adhesive layer containing the drug such as a hormone or buprenorphine, and another covering which is removed before use. U.S. '199 is described as having a film layer which has an elongation characteristic (described as elasticity) of 30-150% and made of polyethylene terephthalate, citing different portions of U.S. '199. The Office Action further states that there were no superior and unexpected results established showing the criticality of the claimed ranges of wrap thread and weft thread.

Finally, the Office Action states that it would have been obvious to deliver a TTS comprising an adhesive reservoir layer containing the active ingredient, a release liner, and a uni-

directional elastic backing disclosed by U.S. '520 and adjusting the elasticity of the backing to that percentage disclosed by U.S. '199, motivated by the teaching of U.S. '520 and U.S. '199 that the elasticity of the backing prevents the sense of tension from the skin, with reasonable expectation of success of delivering a comfortable patch. The Applicants respectfully disagree with this conclusion and with the rejection of the claims.

Considering U.S. '199, this patent discloses a plaster having a film layer with elongations of 30-150% in two directions intersecting at right angles. The elongation disclosed in U.S. '199 is not elasticity, as shown by the definition of elongation set forth in column 5, lines 6-14. The elongation is described in this portion of U.S. '199 as obtained by the maximum load at break of a film according to the measurement of tensile strength of plasters. The elongation means the elongation at break given as a percentage. The present invention is distinguishable from U.S. '199 in that U.S. '199 is elongatable but not elastic, and is elongatable in two directions rather than being unidirectionally elastic as defined in the claims of the present application. U.S. '199 not only states that elongation occurs in two directions that intersect at right angles, but it also says that there is a 1.0 to 5.0 ratio between the two direction elongations (where the smaller elongation is used as the denominator, where the ratios of the elongations in the two directions are different). Abstract; col. 2, lines 57-61; col. 3, lines 1-6, and lines 20-25; col. 4, lines 65, to col. 5, line 1; col. 12, lines 18-23; and claims 1, 5 and 9. Therefore, U.S. '199 does not teach the elasticity of the plaster, it does not teach that it is elongatable or elastic in only one direction, and does state that it is always elongatable in two directions. Additionally, U.S. '199 does not disclose a reservoir; therefore, it does not teach that a water-absorbing polymer is contained in the reservoir as recited in claim 22.

U.S. '199 teaches away from the present invention and would be likely to discourage a worker skilled in the art from using a unidirectionally elastic backing to which the present invention

is directed. See *Gillette Co. v. S.C. Johnson & Sons, Inc.*, 919 F.2d 720, 724, 16 U.S.P.Q.2d 1923, 1927 (Fed. Cir. 1990); *American Standard Inc. v. Pfizer, Inc.*, 722 F.Supp. 86, 127, 15 U.S.P.Q.2d 1673, 1707 (D. Del. 1989); *Dow Chemical Co. v. United States*, 20 Cl. Ct. 623, 630, 18 U.S.P.Q. 2d 1657, 1662 (Cl. Ct. 1990).

It should also be noted that the references referred to products that were made in the laboratory. That is, one made a TTS by cutting the components of the TTS and putting them in a pouch. On the other hand, in the production process, the components are punched and run between a pair of layers forming the outer surfaces of the pouch. As explained earlier, the curling of this type of product in the prior art was a very costly and difficult problem to solve. The present invention was able to solve this problem.

Reference is now made to the attached "Declaration of Dr. Thomas Hille Under 35 U.S.C. §132." Paragraphs 1-4 establish Dr. Hille's considerable experience in transdermal therapeutic systems. Paragraph 6 summarizes the present invention. In paragraph 7, Dr. Hille states that he was aware of prior transdermal therapeutic systems having a backing layer made of a bi-directionally elastic material which, as stated in paragraphs 8 and 9, were responsible for the curling problem which made pouching either impossible or caused it to result in excessive amounts of defective products. Dr. Hille states in paragraphs 10 and 11 that the product according to the present invention does not curl to make the pouching process effective with little or no waste, yet which yields a product which is movable with the skin and comfortable to the wearer of the device. Referring to paragraph 12, Dr. Hille states that transdermal therapeutic systems made of film are not elastic in any direction and are uncomfortable to the wearer since they do not stretch with the skin.

As noted in paragraph 12, a letter sent by Dr. Hille and another person at the assignee of the present invention to an individual at Purdue Pharma Comp. in Yonkers, New York, is attached to

the Declaration. In the letter, it is stated that curling of a patch led to discomfort wherefore changing of the backing layer of the overlaying patch made sense. The letter goes on to state that the assignee intended to use a PET textile instead of a PET foil. Exhibit 3 is Dr. Hille's internal memorandum where he referred to the problem of curling and made reference to the rigid backing member. It says that a decision was made to replace the PET foil against a PET web. Together, these two attachments show that the problem to which the present invention is directed was identified around October, 1995.

In paragraph 13 of Dr. Hille's Declaration, he explains that he made a study where he worked in 1995 wherein he and nine of his co-workers had applied to themselves a transdermal therapeutic system with a film backing, and had applied another system with a backing made with a unidirectional elastic material. In every instance, he stated that those being tested found that the transdermal therapeutic system with the film backing was uncomfortable because it failed to move with the movement of the skin, whereas the transdermal therapeutic system with a unidirectional elastic backing according to the present invention was comfortable because it moved as the skin moved.

Dr. Hille discusses the references in paragraphs 14-17 of his Declaration. Referring to U.S. '199, Dr. Hille states that this reference does not disclose an elastic backing or substrate, but rather one that is elongated until it breaks. He then quotes the same paragraph referred to above (U.S. '199, col. 5, lines 6-14). With reference to U.S. '520, Dr. Hille says that there is no discussion of the expansion of the backing of the disclosed adhesive in any direction, other than the statement at the top of column 3, which is referred to above. He says that although U.S. '520 states that the substrate should have elasticity to follow the movement of the skin, there is no discussion or support at all regarding this statement in the patent. However, he does state that "flexible" is used throughout the

specification and in claim 1, wherefore he believes that the word "elasticity" was used in error and that the proper term was "flexibility."

In paragraph 16, Dr. Hille notes that the two references made it clear that any cutting that was done was in a laboratory, and not in the commercial process of punching the backing, putting a patch on the backing, and going through the pouching process to which the present invention is directed.

In paragraph 17, Dr. Hille refers to the difference between the homopolymer, which is a water-absorbing polymer disclosed in the present application, whereas U.S. '520 discloses the copolymerization of acrylate and vinyl pyrrolidone.

Finally, Dr. Hille refers to the corresponding European patent, which issued as European Patent No. 1,009,393. A copy of the EP patent is attached to the Declaration.

According to the suggestion of the Examiner during the interview on October 21, 2003, the recitation of "a nonwoven fabric" as previously recited in claim 22, has been deleted. Once examples have been prepared using a nonwoven fabric, a continuing application may be filed.

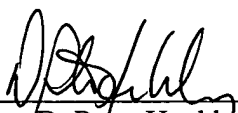
The Office Action stated that there was a typographical error on page 8, line 9, of the specification. This line reads as follows:

pyridostigmine bromide, galanthamine

The first of these chemicals was defined in Medsearch at the website <http://www.gulflink.osd.mil/medsearch/FocusAreas/pb.shtml>. The latter chemical was discussed at Holistic-online.com at the website http://1sholistic.com/ttol_Disc/00000353.htm. It is therefore respectfully submitted that the specification was correct in this regard.

The application is believed to be in condition for allowance, and such action is respectfully requested. The Examiner is invited to telephone the undersigned if there are any issues which remain to be discussed which could expedite the prosecution of the present application.

Respectfully submitted,

By: 
D. Peter Hochberg
Reg. No. 24,603

DPH/ck

Enc.: Declaration of Dr. Hille
Petition and Fee for Extension of Time
Transmittal Form; Fee Transmittal

D. Peter Hochberg Co., L.P.A.
1940 E. 6th Street - 6TH Floor
Cleveland, Ohio 44114
Phone: (216) 771-3800 / Fax: (216) 771-3804
e-mail: dphdocket1@aol.com

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

Applicant: Thomas Hille et al.
Serial No.: 09/486,266
Filed: May 3, 2000 / Conf. No. 3529
Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM COMPRISING
A RESERVOIR-TYPE PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE LAYER
AND A BACK LAYER WITH UNI-DIRECTIONAL RESILIENCE
Examiner: Isis A.D. Ghali
Art Unit: 1615
Attorney File: RO0254US.RCF (#90568)

Mail Stop AF
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-4150

DECLARATION OF DR. THOMAS HILLE UNDER 35 U.S.C. §132

1. I am a research and development pharmacist having particular experience in transdermal therapeutic systems.
2. I earned a doctorate degree in pharmacy from The University of Bonn in 1986.
3. I have been employed by LTS Lohmann Therapie-Systeme AG in Andernach, Germany, since 1986.
4. I have been an inventor in numerous patents throughout the world including 30 patents in the United States relating to pharmaceutical matters including transdermal therapy systems. A listing of my patents in the United States is presented as Exhibit I attached hereto.

5. I am one of the inventors in the above-identified U.S. patent application Serial No. 09/486,266.

6. The present invention relates basically to a transdermal therapeutic system having a detachable protective layer, a pressure-sensitive layer having at least one active substance, and a backing layer made of a unidirectional elastic material having an elasticity of at least 20%.

7. I am aware of other transdermal therapeutic systems having a backing layer which is made of a bi-directionally elastic material. This is known in the art since bi-directionally elastic material, when attached to the skin, moves with skin and is considered to be comfortable by the wearer.

8. In the commercial packaging of transdermal therapeutic systems of the type to which the above-identified application relates, the system is inserted in a high production process between layers of sheet material, such as aluminum foil, which are sealed on their edges to form a pouch. This production process is referred to herein as "pouching."

9. A severe problem with transdermal therapeutic systems which are made with a bi-directional elastic material is that curling occurs in which one or more of the edge portions of the system are curled. This curling can make pouching either impossible or causing the process to result in excessive amounts of defective products.

10. An important aspect of the invention disclosed and claimed in the above-identified application is that the transdermal therapeutic system does not curl, wherefore the pouching process functions very effectively with little or no waste.

11. One of the unexpected characteristics of the transdermal therapeutic system in the above-identified application is that the product, when placed on the skin, is movable with the skin and is comfortable to the wearer.

12. I am aware of another type of transdermal therapeutic system which has a backing made of a film. Such films are not elastic in any direction. It has been found that transdermal therapeutic systems having backings made with films are uncomfortable to the wearer since the backing does not stretch with the movement of the skin. Attached hereto as Exhibit 2 is a letter dated October 11, 1995 from myself and Dr. Müller as sent to Mr. Ben Oshlack of Purdue Pharma Comp. in Yonkers, New York, which stated that curling of a patch led to discomfort which made it make sense to change the backing layer of the overlaying patch. The letter states at the top of page 2 that the assignee of the above-identified application intended to use a PET textile instead of a PET foil. Exhibit 3 is my internal memorandum entitled "Statement to the exchange of the backing layer in buprenorphine TS (BTS) PET foil against PET web." In the memorandum, I referred to the problem of curling and the need for additional fixation. I stated in the memorandum that the reason for the problem was the rigid backing member. I noted that the decision was made to replace the PET foil against a PET web. Exhibits 2 and 3 show that the problem to which the present invention is directed was identified at around October, 1995.

13. I made a study at my place of employment in 1995 in which I and nine (9) co-workers wore (1) a transdermal therapeutic system having a film backing, and (2) a similar transdermal therapeutic system having a backing made with a unidirectional elastic material. In every instance, those being tested said that whereas the transdermal therapeutic system with the film backing was uncomfortable because it failed to move with the movement of the skin, the transdermal therapeutic system having the unidirectional elastic backing according to the invention disclosed in the above-identified application was comfortable because it moved as the skin moved.

14. I have studied U.S. Patent No. 5,225,199 (Hidaka et al.), and concluded that the

backing or substrate disclosed in that patent is not elastic, but rather can be elongated until it breaks. This is evident from the following paragraph taken from column 5, lines 6-14, which reads as follows:

The strength in the present invention shows a value which is obtained by measuring the maximum load at break of a film according to the measurement of tensile strength of plasters in Japanese Pharmacopoeia and turning the result into the load per unit length (g/mm) and the elongation means the elongation at break (%). The two directions intersecting substantially at right angle means so-called lengthwise directions and widthwise direction.

The foregoing paragraph indicates that the backing can be elongated until it breaks, and there is no indication that the backing is elastic even though it can be stretched in two directions.

15. U.S. Patent No. 4,390,520 (Nagai et al.) includes no discussion of the expansion of the backing of the antiphlogistic analgesic adhesive in any direction, other than the statement at the top of column 3 which states that the substrate preferably has a property of expanding in at least one direction to prevent a disagreeable sense of tension. While lines 4-6 of column 3 state that the substrate should have elasticity to follow the expansion and contraction of the skin when applied to the body, there is no discussion or support at all regarding this statement. However, the substrate is referred to as "flexible" elsewhere in the specification (col. 2, lines 15 and 49) and in independent claim 1. It therefore appears the word "elasticity" was used in error, and the proper term is "flexibility."

16. All of the discussion and examples set forth in both U.S. Patent No. 4,390,520 and 5,225,199 make no statement at all regarding the cutting of the products produced according to the respective patents, and it is clear that any cutting was done in a laboratory. Neither of these patents disclose the commercial process of punching the backing, putting a patch on the backing and going through the pouching process. Therefore, these patents were unconcerned with the curling problem which is solved by the invention in the above-identified application.

17. An important water-absorbing polymer for use in the transdermal therapeutic system according to the present invention in an embodiment where it contains a reservoir layer containing a water-absorbing polymer, and a particularly advantageous compound, is polyvinylpyrrolidone. This is disclosed in the specification of the above-identified application on page 9, lines 12-15. This is a homopolymer, having the following composition:

...VP-VP-VP-VP-VP-VP-VP-VP-VP...

U.S. Patent No. 4,390,520 does not have a reservoir. However, it does state that it includes an acrylic copolymer composed of alkyl acrylates and a functional monomer and/or a vinyl monomer (col. 3, lines 13-18). A suitable vinyl monomer is stated as being vinyl pyrrolidone (col. 3, lines 55-56). The copolymerisation of acrylate and vinyl pyrrolidone yields the following:

...VP-AA-AA-VP-AA-VP-VP-AA-VP-AA-VP-AA-AA...

Thus, whereas the above-identified application discloses a homopolymer, U.S. Patent No. 4,390,520 discloses a statistically mixed copolymer.

18. A corresponding patent application to the above-identified application was filed in the European Patent Office on August 21, 1998, and issued on April 3, 2003, as European Patent No. 1009393. A copy is attached as Exhibit 4.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Further, declarant sayeth naught.

By: 
Thomas Hille

Date: November 18, 2003

Att.: Exhibits 1-4

Exhibit 1

List of Dr. Hille's U.S. Patents

6,627,631	Pharmaceutical Composition Containing Desoxypeganine for the Treatment of Alcoholism
6,617,452	Process for the Isolation of Galanthamine
6,599,511	Pharmaceutical Composition Containing Desoxypeganine for the Treatment of Drug Dependence
6,573,376	Process for the Isolation of Galanthamine
6,558,696	Desoxypeganine
6,548,510	Pharmaceutical Composition Containing Desoxypeganine for the Treatment of Nicotine Dependence
6,436,937	Use of Desoxypeganine in the Treatment of Alzheimer's Dementia
6,417,365	Method for Recovering Medicaments from Preparations, and from the Precursors or Wastes Thereof
6,344,211	Transdermal Absorption of Active Substances from Subcooled Melts
6,335,328	Process for the Isolation of Galanthamine
6,315,854	Transdermal Therapeutic Plaster
6,264,980	Transdermal Resorption of Active Substances from Supercooled Masses of Levulic Acid
6,194,404	Process for the Isolation of Galanthamine
6,187,322	Process for a Device for the Production of a Flat Administration Form Comprising a Preparation which Contains Pharmaceutical Active Substances
6,114,347	Pharmaceutical Formulation for the Prophylaxis and Pretreatment of a Poisoning Caused by Organophosphorus Cholinesterase Inhibitors.
6,059,913	Method for Producing Transdermal Patches (TTS)

5,990,229	Adhesives with Low Level of Residual Monomers and Process for Manufacturing Same
5,965,155	Transdermal Therapeutic System with Pentylene Tetrazol as Active Substance
5,939,095	Transdermal Therapeutic System and a Process for the Combined Transdermal Application of Physostigmine and Scopolamine for the Prophylaxis and Pretreatment of a Poisoning Caused by Highly Toxic Organophosphorus Neurotoxins in Particular Soman
5,895,660	Deuterated Active Substances in Transdermal Application
5,891,290	Method for the Transfer of Sections that are Self-Adhesive on One Side from a Moving First Web onto a Moving Second Web
5,877,172	Process for Isolating Galanthamine
5,869,086	Systems for the Controlled Release of Pilocarpine
5,705,186	Pharmaceutical Compositions for the Systemic Transdermal Administration Having the Active Substance Morphine-6-Glucuronide
5,700,480	Transdermal Therapeutic System Comprising Galanthamine as Active Component
5,698,216	Transdermal Therapeutic System for the Administration of Physostigmine to the Skin and Process for the Production Thereof
5,681,413	Production of Transdermal Therapeutic Systems
5,391,375	Transdermal Therapeutical System with Physostigmine as Active Component and Process for the Production Thereof
5,240,711	Transdermal Therapeutic System Comprising as Active Component Buprenorphine
5,089,267	Transdermal Therapeutical System Comprising Physostigmine as Active Component and Process for the Production Thereof.

* * *

Des. Hoffmann
Schüssler
Schubel
Müller
Meyer
Ruchbech-Diel



Lohmann Therapie-Systeme

al. 20/10
Se

LTS LOHMANN Therapie-Systeme GmbH & Co. KG · Postf. 15 25 · D-56605 Andernach

Purdue Pharma Comp.
attn.: Ben Oshlack
99 - 101 Saw Mill River Road

Yonkers, NY 10701
USA

D-56626 Andernach, Lohmannstraße 2

Telefon: (0 26 32) 99-0

Telefax: (0 26 32) 99-2200

Telegramm: LTSAND

Bahnstation: Neuwied

Bankkonten:

Bankhaus Delbrück & Co. Köln, BLZ 370 203 83, Kto.-Nr. 301 010

Commerzbank AG Neuwied, BLZ 570 400 44, Kto.-Nr. 285 277 000

Dresdner Bank AG Neuwied, BLZ 570 800 70, Kto.-Nr. 689 200 000

Landesbank Rheinland-Pfalz, Koblenz, BLZ 570 500 00, Kto.-Nr. 310 011 929

Sparkasse Neuwied, BLZ 574 501 20, Kto.-Nr. 49 122

Ihr Zeichen

Ihre Nachricht

Unser Zeichen

Telefon (0 26 32)

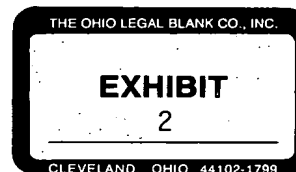
D-56605 Andernach, den

Dr.Hi/jb

99-2239

11.10.95

Buprenorphine
here: IND draft version 06.09.95 additional



Dear Ben,

As promised in September we would like to complete the documents for the IND draft. Please find enclosure LTS/PF Bph Doc. 6 - 9.

Doc. 6 deals with the stability data of buprenorphine and has to be filed between pages 002 and 003 of the IND draft.

Doc. 7 deals with the 3 months stability-data of the drug product BTS and represents chapter G of the IND.

Doc. 8 are the up-dated stability data of BTS 10 mg. These data are not intended to complete the IND but to inform you about the LTS stability program. Please have in mind that the dissolution of batch Ch.-B.: 8/28120/1 was determined by using rotating bottle method and the batches Ch.-B.: 8/28052/3 and 8/2/101/2 by using rotating cylinder method according USP. This fact explains the different dissolution behaviours of the three batches.

Doc. 9 is intended to answer Dr. Palermo's question about the buprenorphine degradation in the BTS. Using the HPLC method No. 29053/1 we had never found any degradation product. Therefore, we include the HPLC's of the a.m. batches which were investigated immediately after production and after 24 or 36 months storage time, respectively. In the meantime Grünenthal has finished the experimental part of the pharmacokinetic study and has begun with phase II studies in patients. One of the results is that during day 2 some curling of BTS 40 mg was noticed. That led to an uncomfot and we would like to convince you that it makes sense to exchange the backing layer of the overlaying patch.

Instead of a PET foil we would like to use a PET textile. Furthermore, we would not like to use 2-octyldodecanol any longer and we would like to reduce the crosslinker amount because the softener 2-octyldodecanol can penetrate through textile.

We would like to state that we propose to change the overlaying patch, only, and not of the essential part of the BTS, the drug loaded reservoir. Therefore, we believe that our proposals will only lead to a minor variant.

Looking forward to hearing your comments.

Best regards

LTS LOHMANN Therapie-Systeme GmbH & Co. KG

i. A.

Dr. Hille

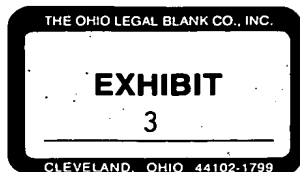


i. A.

Dr. Müller



Enclosure: LTS/PF Bph Doc. 6 - 9



Statement to the exchange of the backing layer in buprenorphine TS (BTS) PET foil against PET web.

BTS 20 mg was subject in a clinical study phase IIa in a hospital named "Strahlenklinik of RWTH Aachen" in 1993 and in a follow up study in 1993/1994. The systems were well tolerated and tack was without any fault (see page 3 of investigator's report). In 1995 BTS 20 mg and 40 mg were subject of a pharmacocinetik study phase I in n=25 volunteers (sponsor: Grünenthal). Plasma levels were in the expected range (two times and four times of the regarding levels of BTS 10 mg, respectively). Therefore, Grünenthal started the phase II study BUP 02 in cancer patients. During this study physicians reported about curling of the systems beginning in day 2 and Grünenthal decided to use an additional fixation of the systems as it was usual with Duragesic® (Fentanyl -TTS). Response of the systems in patients was never an item of discussion. Therefore, LTS and Grünenthal decided to exchange the overlaying plaster of the BTS to guarantee a comfort as high as possible even with BTS 40 mg with its extrem large size. We identified the reason for curling in the rigid backing layer and therefore, we decided to exchange the polyethyleneterephthalate (PET) foil against a PET web. Furthermore, we reduced the amount of crosslinker and we dispensed with 2 octyldodecanol, the softener in the overlaying patch. Purdue Pharma was immediately informed about our decision via letter Dr. Hi-jb October 11, 1995.

We would like to state that the variation is a minor change which is reasonable for more than one reason. Most important:

BTS has an advantage over Duragesic which has to be fixed, additionally.

Next activities of Grünenthal and LTS:

Study BUP 03 will be carried out with BTS 20 mg which will be manufactured by using retention samples of Buprenorphine containing self-adhesive matrix RS Ch.-B.:

8/28011/5 and the reformulated overlaying plaster. Matrix RS Ch.-B.: 8/28011/5 was used to manufacture BTS 5 mg Ch.-B.: 8/28047/5, BTS 20 mg Ch.-B. 8/28017/5 and BTS 40 mg, Ch.-B.: 8/28018/5.

BTS 20 mg Ch.-B. 8/28017/5 was used in the a.m. clinical trials of Grünenthal.

Therefore, we will be able to compare the present clinical results (AUCs, plasma levels, response) with the results of BUP 03. Furthermore, the clinical patches for BUP 03 will be used for an ongoing stability testing and therefore, we can compare in vitro results directly with BTS 20 mg Ch.-B.: 8/28017/5.

Dr. Hille

LTSFE/Labor 28

Enclosure:

Spec. of PET foil and web.

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 009 393 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
03.04.2002 Patentblatt 2002/14

(51) Int Cl.7: **A61K 9/70**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP98/05321

(21) Anmeldenummer: 98948853.1

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 99/12529 (18.03.1999 Gazette 1999/11)

(22) Anmeldetag: 21.08.1998

(54) TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT HAFTKLEBENDER RESERVOIRSCHICHT UND UNIDIREKTIONAL ELASTISCHER RÜCKSCHICHT

TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM COMPRISING A RESERVOIR-TYPE
PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE LAYER AND A BACK LAYER WITH UNI-DIRECTIONAL
RESILIENCE

SYSTEME THERAPEUTIQUE TRANSDERMIQUE A COUCHE-RESERVOIR AUTOCOLLANTE ET
A COUCHE ENVERS A ELASTICITE UNIDIRECTIONNELLE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
SI

(72) Erfinder:
• **HILLE, Thomas**
D-56567 Neuwied (DE)
• **DEURER, Lothar**
D-56077 Koblenz (DE)

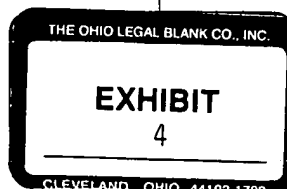
(30) Priorität: 05.09.1997 DE 19738855

(74) Vertreter: **Flaccus, Rolf-Dieter, Dr.**
Patentanwalt
Bussardweg 10
50389 Wesseling (DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.06.2000 Patentblatt 2000/25

(73) Patentinhaber: **LTS Lohmann Therapie-Systeme
AG**
56626 Andernach (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-92/17237 **DE-A- 4 333 595**
DE-A- 4 423 850



EP 1 009 393 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

- [0001] Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System, insbesondere ein wirkstoffhaltiges Pflaster, umfassend eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht sowie eine - gegebenenfalls haftkleberbeschichtete - Rückschicht. Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen transdermalen therapeutischen Systems [nachfolgend auch TTS abgekürzt] sowie die Verwendung eines solchen.
- [0002] Ein TTS ist eine auf die Haut aufzubringende Applikationsform für über die Haut abzugebende Wirkstoffe, die das Aussehen traditioneller Pflaster aufweist. Es ist von einem topischen wirkstoffhaltigen Pflaster - beispielsweise einem Rheumapflaster oder einem Hühneraugenpflaster - zu unterscheiden. Ein solches TTS kann einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die in vorherbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum am Applikationsort abgegeben werden ("Heilmann, Klaus: Therapeutische Systeme - Konzept und Realisation programmierter Arzneiverabreichung", 4. Auflage, 1984, Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart). Üblicherweise beträgt der vorstehend genannte festgelegte Zeitraum 24 Stunden. Für die Behandlung von chronischen Erkrankungen ist jedoch die längerdauernde Gabe von Arzneistoffen erforderlich. Es kann daher sinnvoll sein, ein TTS auch über einen längeren Zeitraum als 24 Stunden zu applizieren, da dies eher zu konstanten Plasmaspiegeln führt.
- [0003] Ein typisches derartiges transdermales therapeutisches System in Form eines Pflasters ist aus der EP-B 0 430 019 bekannt. Dieses weist eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine wiederablösbare Schutzschicht auf. Die wirkstoffundurchlässige Rückschicht kann aus flexiblem oder nicht flexiblem Material bestehen.
- [0004] Als Substanzen, die zur Herstellung derartiger Materialien verwendet werden, sind Polymerfolien oder Metallfolien oder auch ein Verbundstoff aus einer mit Aluminium bedampften Folie erwähnt. Werden derartige TTS länger auf der Haut getragen, wie dies - wie vorstehend erwähnt - zur Behandlung von insbesondere chronischen Erkrankungen notwendig ist, so stellt sich, bedingt durch die relative Starrheit des TTS, auf der Haut innerhalb kurzer Zeit ein ausgeprägtes Fremdkörpergefühl ein. Dies ist für den Anwender äußerst unangenehm.
- [0005] Eine andere Ausführungsform eines derartigen TTS ist in der US-A 5,246,705 beschrieben. Das dort beschriebene transdermale System weist eine elastomere Rückschicht auf, die eine definierte Dampfdurchlässigkeit im Bereich von 0,1 bis 20 g/m²/hr sowie einen Young-Modul im Bereich von etwa 10⁴ bis 10⁹ dyne/cm² aufweist. Besonders bevorzugte Materialien für die elastomere Rückschicht sind beispielsweise A-B-A Blockcopolymere, wobei es sich bei den A-Blöcken um Styrol und bei den B-Blöcken um gesättigte Kohlenwasserstoff-Copolymere wie etwa Ethylen-Butylen-, Ethylen-Propylen-Copolymere u. ä. handelt. Auch beim Tragen der transdermalen therapeutischen Systeme gemäß der genannten US-A 5,246,705 für längere Zeit auf der Haut läßt sich das beschriebene Fremdkörpergefühl nicht vermeiden.
- [0006] Aus der US-A 4,780,168 ist eine streifenförmige Wundbandage zum Versiegeln von Wunden bekannt, die aus einem gewebten oder nicht-gewebten Material auf der Basis eines Polymers hergestellt ist, wobei dieses Material eine planare Streckungscharakteristik im Bereich von 0,5 bis 110 [pounds/ inch] aufweist. Materialien mit einer derartigen Dehnbarkeit sind jedoch nicht ohne weiteres als Materialien für Rückschichten von transdermalen therapeutischen Systemen geeignet. Entweder ihre Dehnbarkeit ist zu gering, dann stellt sich beim längeren Tragen auf der Haut das vorstehend beschriebene, unangenehme Fremdkörpergefühl ein; sind sie aber zu sehr dehnbar, dann tritt bei der Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen der sog. "Schüsselbildungs"-Effekt auf, der nachfolgend erläutert wird.
- [0007] Beim Herstellen des Laminats, aus dem die einzelnen wirkstoffhaltigen Pflaster gestanzt werden, gerät das Material für die Rückschicht unter Zugspannung und die sich ergebende elastische Rückstellkraft führt dazu, daß beim Stanzen der Pflaster die einander gegenüberliegenden Enden jeweils hochgebogen werden. Dieser Effekt führt bei der Fertigung wegen des dadurch bedingten Ausschusses zu hohen Kosten, verbunden mit unnötiger Umweltbelastung.
- [0008] Abgesehen von den erwähnten Nachteilen ist ein Material für die Rückschicht einer Wundbandage auch aus anderen Gründen, wie der erforderlichen Wirkstoffundurchlässigkeit, nicht für ein TTS geeignet.
- [0009] Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, ein transdermales therapeutisches System bereitzustellen, das eine wiederablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht umfaßt, das die vorstehend genannten Nachteile vermeidet. Insbesondere soll sich bei längerem Tragen, auch über einige Tage bis zu etwa 1 bis 2 Wochen, kein Fremdkörpergefühl auf der Haut einstellen. Außerdem soll bei der Herstellung des TTS der sog. "Schüsselbildungs"-Effekt vermieden werden, was eine rationelle und kostengünstige Produktion sicherstellt.
- [0010] Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch ein transdermales therapeutisches System, insbesondere ein wirkstoffhaltiges Pflaster, gelöst, das eine wieder-ablösbare Schutzschicht, eine haftklebende Reservoirschicht und eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht umfaßt, wobei die Rückschicht ein unidirektional, insbesondere längselastisches Material mit einer Elastizität von mindestens 20 % aufweist.
- [0011] Bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen TTS sind Gegenstand der Unteransprüche.

[0012] Erfindungsgemäß weist das TTS neben einer wiederablösbaren Schutzschicht und einer haftklebenden Reservoirschicht auch eine wahlweise ebenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht auf, die eine speziell definierte unidirektionale Elastizität zeigt. Die Elastizität wird bei dem erfindungsgemäßen TTS gemäß den üblicherweise bei Elastizitätsprüfungen verwendeten DIN-Normen 60 000 und 61 632 (April 1985) bestimmt. Diese DIN-Normen gelten zwar ursprünglich für Idealbinden; die für die Prüfung der Elastizität dabei verwendete Horizontal-Kraftdehnungsanlage ist aber auch bei anderen Materialien analog einsetzbar. Erfindungsgemäß ist bei dem TTS die Rückschicht in nur einer Richtung, d. h. in Längs- oder Querrichtung elastisch. Bezogen auf die Längsachse des TTS ist die Querachse, die im rechten Winkel dazu liegende Achse. Bei einem kreisförmigen TTS sind Längs- und Querachse naturgemäß längenmäßig identisch. Insbesondere ist das erfindungsgemäß verwendete Material der Rückschicht unidirektional längselastisch.

[0013] In der anderen Richtung ist die Rückschicht nicht elastisch. "Nicht-elastisch" bedeutet, daß bei Testung per Hand keine Elastizität feststellbar ist. Bei Messung gemäß DIN 61 632 liegt dann die Elastizität unterhalb von 20 %. Erfindungsgemäß liegt also die Elastizität in einer - nämlich der elastischen Richtung - oberhalb von 20 %.

[0014] Da beim Herstellen des Pflasters dasselbe aus einem Laminat ausgestanzt wird, wäre es prinzipiell auch denkbar, daß das TTS in einem Winkel zur Längsrichtung des Pflasters "unidirektional" elastisch ist. Eine derartige Schrägelastizität ist jedoch das Ergebnis einer Superposition von Elastizität in Quer- und in Längsrichtung.

[0015] Bevorzugt wird bei dem erfindungsgemäßen TTS ein unidirektional elastisches Material für die Rückschicht verwendet, dessen Elastizität kleiner als 150 % ist. Bei einer stärker bevorzugten Ausführungsform liegt die Elastizität im Bereich von 20 bis 80 %, besonders bevorzugt im Bereich zwischen 40 bis 70 %. Am allerbevorzugtesten und demzufolge für die Lösung der der Erfindung zugrundeliegenden Aufgabe am vorteilhaftesten ist ein Material für die Rückschicht, dessen Elastizität - immer gemessen gemäß DIN 61 632 - im Bereich zwischen 44 und 56 % liegt.

[0016] Bevorzugte Materialien für die unidirektional elastische Rückschicht sind mikrobiell nicht abbaubare Stoffe. Das Material sollte zu mehr als 90 %, bevorzugt zu mehr als 99 %, mikrobiell nicht abbaubar sein. Die Abbaubarkeit kann mit üblichen, dem Fachmann vertrauten Methoden gemessen werden. Die geringe Abbaubarkeit ist besonders wichtig bei TTS, die länger auf der Haut getragen werden sollen. Denn bedingt durch die Transpiration der Haut entsteht unmittelbar unter der durch das TTS abgedeckten Hautpartie ein Mikroklima, in dem Bakterien, Pilze, Sporen etc. prächtig gedeihen. Deshalb ist eine geringe mikrobielle Abbaubarkeit, insbesondere bei längeren Tragezeiten, äußerst vorteilhaft. Bei dem Material der Rückschicht kann es sich um ein Gewebe, ein Vlies oder eine Folie handeln. Umfaßt die Rückschicht ein Polymer, so ist dieses vorteilhafterweise aus Polyethylen, Polypropylen oder Polyester, insbesondere Polyalkylenterephthalaten ausgewählt.

[0017] Beispielfhaft seien einige polymere Materialien für die Rückschicht genannt. Günstige polymere Materialien, die das vorstehende Erfordernis der geringen mikrobiellen Abbaubarkeit erfüllen, sind Polyterephthalsäurediester, die durch die Umsetzung eines Ausgangsstoffs, ausgewählt aus Ethylenglykol, 1,4-Butandiol, 1,4-Dihydroxymethylcyclohexan, Terephthalsäure, Isophthalsäure, Adipinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Terephthalsäuredimethylester, Azelainsäuredimethylester, Sebacinsäuredimethylester, Bisphenol-A-Diglycidether, n-Decandicarbonsäure-1.10, Polyethylenglykol und Polybutylenglykol erhältlich sind.

[0018] Bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System kann zwischen Rückschicht und Reservoirschicht ebenfalls noch eine weitere Trennschicht, z. B. zur Vermeidung der Wirkstoffdurchlässigkeit, angeordnet sein. In diesem Fall ist die Rückschicht auf der der Haut zugewandten Seite bzw. die Trennschicht auf der distalen Seite ebenfalls haftkleberbeschichtet.

[0019] Für die Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen TTS ist es günstig, wenn die Rückschicht das Reservoir allseitig überragt. Dies hat den Vorteil, daß es in seitlicher Richtung nicht zu Wirkstoffverlusten kommt. Außerdem kann das erfindungsgemäße TTS dann besonders kostengünstig hergestellt werden, da die wirkstoffhaltigen Abschnitte separat gestanzt werden können. So werden teure und umweltschädliche, wirkstoffhaltige Abfallreststücke vermieden. Die Rückschicht des TTS weist eine Wasserdampfpermeabilität von mindestens 0,1 g/m²/h, bevorzugt von 1 bis 20 g/m²/h auf.

[0020] Im Falle der Verwendung eines Vlieses oder eines Gewebes oder auch einer porösen Folie liegt die Porosität im Bereich von 10 % bis 50 %. Dabei bedeutet "Porosität" den Flächenanteil von Poren mit einer Fläche von $\leq 400 \mu\text{m}^2$ an der jeweiligen Bezugsfläche. Diese relative Porenfläche kann durch Messung und Zählen der Poren einer beliebigen ungedehnten Bezugsfläche unter dem Mikroskop oder einem Fadenzähler ermittelt werden.

[0021] Falls für das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System (TTS) ein Gewebe verwendet wird, so weist die Rückschicht eine Kettfadenzahl im Bereich von 300 - 350, bevorzugt im Bereich von 310 - 330, und/oder eine Schußfadenzahl im Bereich von 100 bis 140, bevorzugt im Bereich von 120 bis 130, jeweils gemessen je 10 cm ungedehntes Gewebe, auf.

[0022] Die haftklebende Reservoirschicht des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems enthält mindestens einen Wirkstoff. Bevorzugt ist dieser ausgewählt aus der Gruppe der Psychopharmaka, Analgetika und Hormone. Als Hormon kommt insbesondere Estradiol in Betracht, als Analgetikum Buprenorphin. Bei dem Psychopharmakon handelt es sich bevorzugt um ein Parasympathomimetikum.

[0023] In Frage kommende Parasympathomimetika sind insbesondere:

1. Cholinester, z. B. Acetylcholin, Bethanechol, Carbachol oder Methacholin,
2. Alkaloide, z. B. Arecolin und seine Derivate, Pilocarpin,
3. Hemmstoffe der Cholinesterase, z. B. Demecariumbromid, Distigminbromid, Neostigmin, Physostigmin, Pyridostigminbromid, Galanthamin.

[0024] Natürlich können diese Stoffe auch in Kombination miteinander verwendet werden. Der Gehalt an Wirkstoff wird insbesondere dabei so eingestellt, daß es beim Abnehmen des Pflasters zu einem sog. "Abreißeffekt" kommt. Dieser Effekt wird nachfolgend näher erläutert:

[0025] Enthält ein TTS eine begrenzt wasserdampfdurchlässige Rückschicht, z. B. eine PET-Folie, kann während des Tragens des TTS die Haut am Applikationsort keinen Wasserdampf abatmen. Dieses Wasser wird in die Haut eingelagert. Am Applikationsort ist deshalb der Wassergehalt höher als physiobiologischerweise bedingt. Ein nur schwer von der Haut resorbierbarer Stoff (wie z.B. Buprenorphin) wird in ein Depot in der Haut eingelagert werden. Beim Abreißen des TTS atmet die Haut schlagartig Wasserdampf ab.

[0026] Durch Entfernen dieses Wassers steigt plötzlich die Konzentration des Arzneistoffs über die Sättigungskonzentration an, da Lösemittel entfernt wird. Ein stabiler Zustand wird dadurch erreicht, daß sich das Hautdepot rasch entleert. Es kommt daher durch das Abreißen des TTS zu einem raschen Konzentrationsanstieg des Wirkstoffs im Plasma. Zur besseren Wirkstoffausnutzung ist die Ausnutzung des Abreißeffekt bevorzugt. Erfindungsgemäß wird daher die Konzentration des Wirkstoffs so eingestellt, daß der vorstehend genannte Abreißeffekt zum Tragen kommt.

[0027] Die absolute Höhe des Gehalts an Wirkstoff zur Erzielung des Abreißeffekts läßt sich nicht exakt allgemein gültig definieren. Sie schwankt von Wirkstoff zu Wirkstoff und hängt auch von der Ausführungsform des TTS ab. Die Einstellung kann jedoch vom Fachmann mittels Routineversuchen ohne unzumutbaren Aufwand vorgenommen werden. Im Falle des Buprenorphins liegt der Gehalt etwa bei 5 - 15 Gew.-%.

[0028] Die haftklebende Reservoirschicht kann auch ein wasseraufnehmendes Polymer enthalten. Bei einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem wasseraufnehmenden Polymer um ein Polyvinylpyrrolidon. Das Polyvinylpyrrolidon weist bevorzugterweise ein Molekulargewicht im Bereich von 1×10^3 bis 2×10^6 auf. Zu derartigen Polyvinylpyrrolidonen gehört Kollidon®.

[0029] Für besondere Zwecke, beispielsweise für die Verwendung in Krankenhäusern mit vielen Patienten oder für die Verwendung in Doppelblindstudien, wo wirkstoffhaltige TTS mit Placebo-TTS verglichen werden, ist es außerdem bevorzugt, wenn die nach außen - also von der Haut weg - gerichtete Seite des TTS in der Rückschicht ein von der übrigen Fläche abgesetztes Markierungs-Steuerungselement aufweist.

[0030] Dieses Element kann sich in der Struktur oder übrigen Eigenschaften, wie Elastizität oder Porosität, von dem übrigen Teil der Rückschicht unterscheiden. Durch ein derartiges Markierungs-Steuerungselement können die Eigenschaften der Rückschicht differentiell eingestellt werden. Beispielsweise kann die Elastizität eines solchen Elementes größer sein als die Elastizität des übrigen Teils der Rückschicht. Falls ein derartiges Markierungs-Steuerungselement in einem Teil der Rückschicht speziell eingebracht ist, so liegt seine relative Elastizität - für den Fall, daß dieses gewünscht wird - vorzugsweise in einem Bereich, der um 20 % unterhalb oder um 20 % oberhalb der Elastizität des übrigen Teils der Rückschicht liegt.

[0031] Das Markierungs-Steuerungselement kann auch dazu dienen, die einzelnen TTS bezüglich ihres Wirkstoffgehalts voneinander zu unterscheiden. Dies erfolgt bevorzugt durch eine farbige Markierung, beispielsweise durch einen farbigen Faden oder Streifen. Das ist besonders vorteilhaft, wenn das TTS an einem Ort, beispielsweise einem Krankenhaus mit vielen Patienten, in großer Menge in unterschiedlichen Dosierungen bereitgehalten werden muß.

[0032] Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System eignet sich insbesondere zur Anwendung als Mehrtagespflaster wegen seiner auf diesen Bedarf besonders zugeschnittenen Rückschicht. Insofern kommt es insbesondere zur Behandlung von chronischen Schmerzen oder aber auch zur Behandlung von Drogenabhängigkeit in Frage.

[0033] Das erfindungsgemäße TTS wird mittels üblicher Verfahren hergestellt. Ein derartiges Verfahren umfaßt i. allg. die Schritte, daß aus einem vorgelegten bandförmigen Laminat, umfassend die erfindungsgemäße unidirektional elastische Rückschicht, eine Wirkstoffschicht sowie eine wiederablösbare Schutzschicht, durch Stanzen die einzelnen TTS hergestellt werden.

[0034] Bei einem besonders bevorzugten Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen TTS sind die vorstehend genannten Schritte so modifiziert, daß bei einem vorgelegten bandförmigen Laminat mit einer gegebenenfalls haftklebenden, unidirektional elastischen Rückschicht und einer wiederablösbaren Schutzschicht in Längsrichtung hintereinander haftklebende Wirkstoffreservoirabschnitte eingelegt werden, die Rückschicht durch Stanzen und anschließend in den Zwischenräumen zwischen den Wirkstoffreservoirabschnitten die Schutzschicht durchtrennt wird. Dieses spezielle Verfahren hat den Vorteil, daß es unter ökonomischen und auch unter ökologischen Gesichtspunkten sehr vorteilhaft ist. Durch das separate Einlegen der Wirkstoffreservoirabschnitte wird nämlich vermieden, daß Abfall mit-

in der Regel sehr teurem - Wirkstoff entsteht und kostspielig entsorgt werden muß. Ein analoges Verfahren ist in der DE-B 41 10 027 beschrieben, auf die diesbezüglich ausdrücklich Bezug genommen wird.

[0035] Die Erfindung wird nachfolgend anhand einer Zeichnung und eines Ausführungsbeispiels erläutert. Es zeigen die Figuren:

Fig. 1 das erfindungsgemäße TTS in Draufsicht;

Fig. 2 das TTS gemäß Fig. 1, geschnitten längs der Stellen II - II.

[0036] Fig. 1 zeigt schematisch ein erfindungsgemäßes TTS in Draufsicht. Auf der wiederablösbaren, im vorliegenden Falle rechteckigen, Schutzschicht (1) liegt die mit wirkstofffreiem Haftkleber beschichtete Rückschicht (5) auf. Sie weist die Form eines Rechtecks mit abgerundeten Ecken auf. Die Stanzlinie (1a) umreißt die Form der Rückschicht (5). Sie verläuft außerhalb des Laminats aus Reservoir (2) sowie wahlweiser Sperr- oder Trennschicht (3). Durch den Verlauf der Stanzlinie wird beim Ausstanzen Wirkstoffverlust vermieden. Innerhalb der Rückschicht (5) sind die Konturen aus Reservoir (2) sowie der wahlweisen Sperrschicht (3) erkennbar.

[0037] Bei dem dargestellten TTS mit unidirektional elastischer Rückschicht (5) überragt dieselbe das vorstehend erwähnte Laminat allseitig. Das Reservoir hat bevorzugt eine rechteckige Form. Die rechteckige Form ist deshalb bevorzugt, da so beim Schneiden des Reservoirs Wirkstoffverluste vermeidbar sind.

[0038] Fig. 2 ist ein Querschnitt gemäß II - II der Fig. 1. Der Deutlichkeit halber sind die Schichtdicken übertrieben dargestellt. Das TTS weist das Reservoir (2), die abziehbare Schutzschicht (1) sowie die wahlweise vorhandene Sperrschicht (3) und eine weitere - im Falle des Vorhandenseins einer Sperrschicht (3) notwendige - wirkstofffreie Haftkleberschicht (4) auf. Bei dieser dargestellten Ausführungsform wird das erwähnte Laminat von der Rückschicht (5) und der wirkstofffreien Haftkleberschicht (4) allseitig überragt.

Beispiel

[0039] Zur Herstellung der erfindungsgemäßen unidirektional elastischen Rückschicht wurde ein Polyestergewebe mit den folgenden Merkmalen mittels der dem Fachmann bekannten Techniken hergestellt.

PRÜFMERKMALE	EINHEIT	Soll	MIN	MAX	\bar{x}
WARENBREITE	mm	1500	1300	1390	1360
FLÄCHENGEWICHT (ungedehnt) (DIN 53854 + DIN 53884)	g/m ²	100	95	103	100
DEHNUNG (längs)	%	-	-	-	-
(quer)	%	50	46	52	48
(DIN 61632)					
KETTFADENZAHL 10 cm ungedehnt		320	310	330	324
SCHUBFADENZAHL 10 cm ungedehnt		125	124	126	124

Außerdem wurden

[0040]

49,175 kg	Durotak Typ 387-2054 (48,3 %-ige Lösung)
4,450 kg	geschmolzene Lävulinsäure und
6,675 kg	Oleyloleat

unter Rühren homogenisiert. Anschließend wurden portionsweise 4,450 kg Kollidon 90F zugesetzt. Nach Verdünnen mit 6,800 kg Ethanol wurde 5 Stunden bei 170 -190 U/min gerührt. Dann wurden 4,450 kg Buprenorphinbase, angeschlämmt in 4,500 kg Ethylacetat, hinzugegeben. Mit 4,500 kg Ethylacetat wurde verdünnt.

[0041] Es wurde ca. 7 Stunden lang mit 170 U/min gerührt. Anschließend erfolgte eine Prüfung auf Homogenität. War die Masse homogen, wurde sie bei abgeschaltetem Rührer entgast.

[0042] Nach erfolgter Homogenisierung wurde die Klebermasse auf eine silikonisierte Polyesterfolie aufgestrichen. Durch Trocknen bei üblicherweise 35 °C bis 80 °C wurden die organischen Lösungsmittel entfernt. Anschließend wurde das Laminat aus silikonisierter Polyesterfolie und buprenorphinhaltiger Haftkleberschicht mit einer 23 um dicken zweiten Polyesterfolie abgedeckt.

[0043] Von dem so erhaltenen wirkstoffhaltigen Laminat wurde die silikonisierte Polyesterfolie entfernt. Danach wurden 50 cm² große Rechtecke ausgestanzt und mit der klebenden Seite in Abständen von 3 cm auf die silikonisierte Seite einer weiteren 100 µm Polyesterschutzfolie aufgelegt. Über diese Reservoirabschnitte wurde das - in diesem Falle ebenfalls haftkleberbeschichtete - unidirektional elastische Polyestergerewebe gelegt. Anschließend wurden daraus längselastische Einzelpflaster ausgestanzt. Mit diesem erfindungsgemäßen TTS wurde an n=10 Probanden ein Tragetest durchgeführt.

Vergleichsbeispiel 1

[0044] Anstelle des erfindungsgemäßen unidirektional elastischen Polyestergerewebes wurde bei diesem Beispiel ein bidirektional elastisches Polyestergerewebe verwendet. Die Dehnbarkeit dieses Gewebes (Längs- und Querdehnung) betrug 30 %, gemessen nach DIN 61 632. Das Flächengewicht betrug 109 g/m². Bei dem Material handelte es sich um ein Polyethylenterephthalat. Im übrigen stimmten die gemäß diesem Vergleichsbeispiel hergestellten TTS mit denjenigen des erfindungsgemäßen Beispiels überein.

[0045] Unter Verwendung der TTS gemäß diesem Vergleichsbeispiel wurde ebenfalls an n=10 Probanden ein Tragetest durchgeführt.

Vergleichsbeispiel 2

[0046] Entsprechend Beispiel 1 und Vergleichsbeispiel 1 wurden TTS hergestellt, nur daß dabei statt einer unidirektional elastischen Rückschicht bzw. einer bidirektional elastischen Rückschicht eine haftkleberbeschichtete starre Polyesterfolie (15 µm Dicke) (Hostaphan® RN 15, Hoechst AG) eingesetzt wurde.

[0047] Mit den so erhaltenen TTS wurde auch in diesem Fall wieder an n=10 Probanden ein Tragetest durchgeführt.

Auswertung

[0048] Der Vergleichstragetest der TTS gemäß Beispiel 1, Vergleichsbeispiel 1 und Vergleichsbeispiel 2 ergab folgendes Ergebnis:

[0049] Bei der Verwendung von Polyesterfolie als Rückschicht (Vergleichsbeispiel 2) trat bereits am ersten Tage ein Fremdkörpergefühl auf. Am zweiten Tag erfolgte Faltenbildung und - beginnend mit dem dritten Tag - ein Ablösen des TTS. Das TTS gemäß Beispiel 1 sowie dasjenige gemäß Vergleichsbeispiel 1 wurde von allen 10 Probanden ohne Fremdkörpergefühl, ohne Beeinträchtigung der Klebkraft und auch ohne Hautreizungen über mindestens sieben Tage problemlos getragen. In bezug auf den Tragekomfort sind also das TTS gemäß Beispiel 1 sowie dasjenige gemäß Vergleichsbeispiel 1 etwa gleichwertig. Jedoch traten bei der Herstellung des TTS gemäß Vergleichsbeispiel 1 in einer Häufigkeit von mehr als 50 % Komplikationen bei der Herstellung auf, die vorwiegend auf den Schlüsselbildungseffekt zurückzuführen waren.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System, insbesondere Pflaster, umfassend

- eine wiederablösbare Schutzschicht,
- eine haftklebende Reservoirschicht und
- eine gegebenenfalls haftkleberbeschichtete Rückschicht mit einem unidirektional, vorzugsweise längselastischen Material mit einer Elastizität von mindestens 20 %.

2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, wobei die Elastizität kleiner als 150 % ist.

3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Rückschicht das Reservoir allseitig überragt.

4. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zwischen haftkleberbeschichteter Rückschicht und Reservoirschicht eine Trennschicht angeordnet ist.

5. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das elastische Material eine Elastizität im Bereich von 20 - 80 %, besonders bevorzugt im Bereich von 40 - 70 %, am allerbevorzugtesten im Bereich von 44 - 56 % aufweist.

6. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Material der Rückschicht zu mehr als 90 %, bevorzugt mehr als 99 % mikrobiell nicht abbaubar ist.
7. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es sich bei der Rückschicht um ein Gewebe, ein Vlies oder eine Folie handelt.
8. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Rückschicht im wesentlichen ein Material, ausgewählt aus der Gruppe der Polyethylene, Polypropylene und Polyester, insbesondere ausgewählt aus den Polyalkylenterephthalaten, enthält.
9. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, wobei das Material der Rückschicht ein Polyterephthalsäurediester, bevorzugt ein aus der Umsetzung eines Ausgangsstoffs, ausgewählt aus Ethylenglykol, 1,4-Butandiol, 1,4-Dihydroxymethylcyclohexan, Terephthalsäure, Isophthalsäure, Adipinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Terephthalsäuredimethylester, Azelainsäuredimethylester, Sebacinsäuredimethylester, Bisphenol-A-Diglycidether, n-Decandicarbonsäure-1.10, Polyethylenglykol und Polybutylenglykol, erhältlich der Polyterephthalsäurediester ist.
10. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die haftklebende Reservoirschicht mindestens einen Wirkstoff, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe der Psychopharmaka, Analgetika und Hormone, enthält.
11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 10, wobei das Hormon Estradiol, das Analgetikum Buprenorphin und das Psychopharmakon ein Parasympathomimetikum ist.
12. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die haftklebende Reservoirschicht ein wasseraufnehmendes Polymer enthält.
13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 12, wobei das wasseraufnehmende Polymer ein Polyvinylpyrrolidon, bevorzugt eines mit einem Molekulargewicht im Bereich von 1×10^3 bis 2×10^6 ist.
14. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die nach außen gerichtete Seite der Rückschicht ein von der übrigen Fläche abgesetztes Markierungs-Steuerungselement aufweist.
15. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 14, wobei das Markierungs-Steuerungselement eine farbige Markierung, bevorzugt in Streifenform, oder ein farbiger Faden ist.
16. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 14 oder 15, wobei das Markierungs-Steuerungselement eine Elastizität aufweist, die im Bereich von -20 % bis +20 % liegt, bezogen auf die Elastizität des übrigen Teils der Rückschicht.
17. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Rückschicht eine Wasserdampfpermeabilität von mindestens $0,1 \text{ g/m}^2/\text{h}$, bevorzugt von 1 bis $20 \text{ g/m}^2/\text{h}$ aufweist.
18. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das System einen Flächenanteil von Poren mit einer Größe $\leq 400 \mu\text{m}^2$ im Bereich von 10 % bis 50 % aufweist.
19. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Rückschicht eine Kettfadenzahl im Bereich von 300 bis 350, bevorzugt im Bereich von 310 bis 330, und/oder eine Schußfadenzahl im Bereich von 100 bis 140, bevorzugt im Bereich von 120 bis 130, jeweils je 10 cm ungedehntes Gewebe, aufweist.
20. Verfahren zur Herstellung des transdermalen therapeutischen Systems nach einem der Ansprüche 1 bis 19, umfassend die Schritte, daß
 - bei einem vorgelegten bandförmigen Laminat mit einer gegebenenfalls haftklebenden, unidirektional elastischen Rückschicht und einer wiederablösbaren Schutzschicht in Längsrichtung hintereinander haftklebende Wirkstoffreservoirabschnitte eingelegt werden,
 - die Rückschicht durch Stützen durchtrennt wird,
 - der Verschnitt der Rückschicht entfernt und

- anschließend in den Zwischenräumen zwischen den Wirkstoffreservoirabschnitten die Schutzschicht durchtrennt wird.

21. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Anwendung als Mehrtagespflaster, insbesondere zur Behandlung von Schmerzen oder Drogenabhängigkeit.

Claims

1. Transdermal therapeutic system, in particular a patch, comprising
 - a redetachable protective layer,
 - a pressure-sensitive adhesive reservoir layer and
 - a backing layer with or without a coating of pressure-sensitive adhesive and featuring a unidirectionally, preferably longitudinally, elastic material having an elasticity of at least 20%.
2. Transdermal therapeutic system according to Claim 1, wherein the elasticity is less than 150%.
3. Transdermal therapeutic system according to Claim 1 or 2, wherein the backing layer projects beyond the reservoir on all sides.
4. Transdermal therapeutic system according to one of the preceding claims, wherein a separating layer is arranged between the reservoir layer and the backing layer coated with pressure-sensitive adhesive.
5. Transdermal therapeutic system according to one of the preceding claims, wherein the elastic material has an elasticity in the range 20-80%, with particular preference in the range 40-70%, most preferably in the range 44-56%.
6. Transdermal therapeutic system according to one of the preceding claims, wherein the material of the backing layer is more than 90%, preferably more than 99%, microbially nondegradable.
7. Transdermal therapeutic system according to one of the preceding claims, wherein the backing layer is a woven fabric, a nonwoven fabric or a film.
8. Transdermal therapeutic system according to one of the preceding claims, wherein the backing layer essentially comprises a material selected from the group consisting of polyethylenes, polypropylenes and polyesters, selected in particular from the polyalkylene terephthalates.
9. Transdermal therapeutic system according to Claim 8, wherein the material of the backing layer is a polyterephthalic diester, preferably a polyterephthalic acid diol ester obtainable by the reaction of a starting material selected from ethylene glycol, 1,4-butanediol, 1,4-dihydroxymethylcyclohexane, terephthalic acid, isophthalic acid, adipic acid, azelaic acid, sebacic acid, dimethyl terephthalate, dimethyl azelate, dimethyl sebacate, bisphenol A diglycidyl ether, n-decane-1,10-dicarboxylic acid, polyethylene glycol and polybutylene glycol.
10. Transdermal therapeutic system according to one of the preceding claims, wherein the pressure-sensitive adhesive reservoir layer comprises at least one active substance selected preferably from the group consisting of psychopharmaceuticals, analgesics and hormones.
11. Transdermal therapeutic system according to Claim 10, wherein the hormone is oestradiol, the analgesic is buprenorphine and the psychopharmaceutical is a parasymphomimetic.
12. Transdermal therapeutic system according to one of the preceding claims, wherein the pressure-sensitive adhesive reservoir layer contains a water-absorbing polymer.
13. Transdermal therapeutic system according to Claim 12, wherein the water-absorbing polymer is a polyvinylpyrrolidone, preferably one having a molecular weight in the range from 1×10^3 to 2×10^6 .
14. Transdermal therapeutic system according to one of the preceding claims, wherein the side of the backing layer which faces outwards has a marking/control element which is differentiated from the remaining area.

15. Transdermal therapeutic system according to Claim 14, where the marking/control element is a coloured marking, preferably in stripe form, or a coloured thread.
- 5 16. Transdermal therapeutic system according to one of Claims 14 and 15, wherein the marking/control element which has an elasticity in the range from -20% to +20% relative to the elasticity of the remaining portion of the backing layer.
- 10 17. Transdermal therapeutic system according to one of the previous claims, wherein the backing layer has a water vapour permeability of at least 0.1 g/m²/h, preferably from 1 to 20 g/m²/h.
- 15 18. Transdermal therapeutic system according to one of the preceding claims, wherein the areal proportion of pores having a size of $\leq 400 \mu\text{m}^2$ is in the range from 10% to 50%.
- 20 19. Transdermal therapeutic system according to one of the previous claims, wherein the backing layer has a number of warp threads in the range from 300 to 350, preferably in the range from 310 to 330, and/or a number of weft threads in the range from 100 to 140, preferably in the range from 120 to 130, in each case per 10 cm of unextended fabric.
- 25 20. A process for producing the transdermal therapeutic system according to one of Claims 1 to 19, comprising the steps of
 - in a presupplied strip-like laminate having an optionally pressure-sensitive adhesive, unidirectionally elastic backing layer and a redetachable protective layer, inserting pressure-sensitive adhesive active substance reservoir sections in sequence in the longitudinal direction,
 - separating the backing layer by punching,
 - removing the unwanted cut portion of the backing layer and
 - then separating the protective layer in the spaces between the active substance reservoir sections.
- 30 21. Transdermal therapeutic system according to one of Claims 1 to 19 for use as a multi-day plaster, in particular for the treatment of pain or of drug dependency.

Revendications

- 35 1. Système thérapeutique transdermique, en particulier emplâtre, comprenant
 - une couche de protection pelliculable,
 - une couche auto-adhésive faisant office de réservoir,
 - une couche dorsale le cas échéant enduite d'un agent auto-adhésif comprenant une matière manifestant une élasticité unidirectionnelle, de préférence en direction longitudinale, dont l'élasticité représente au moins 20 %.
- 40 2. Système thérapeutique transdermique selon la revendication 1, dans lequel l'élasticité représente moins de 150 %.
- 45 3. Système thérapeutique transdermique selon la revendication 1 ou 2, dans lequel la couche dorsale recouvre le réservoir de toute part.
- 50 4. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel on dispose une couche de séparation entre la couche dorsale enduite d'un agent auto-adhésif et la couche faisant office de réservoir.
- 55 5. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la matière élastique présente une élasticité dans le domaine de 20 à 80 %, de manière particulièrement préférée dans le domaine de 40 à 70 %, de manière tout à fait préférée dans le domaine de 44 à 56 %.
6. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la matière de la couche dorsale manifeste une inaptitude à la décomposition microbienne jusqu'à concurrence d'une valeur supérieure à 90 %, de préférence supérieure à 99 %.

7. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, en ce qui concerne la couche dorsale, il s'agit d'un tissu, d'un non-tissé ou d'une feuille.
8. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la couche dorsale contient essentiellement une matière choisie parmi le groupe comprenant des polyéthylènes, des polypropylènes et des polyesters, en particulier choisi parmi les polyalkylènetéréphtalates.
9. Système thérapeutique transdermique selon la revendication 8, dans lequel la matière de la couche dorsale est un diester polytéréphtalique, de préférence un esterdiol de l'acide polytéréphtalique obtenu par la mise en réaction d'une substance de départ choisie parmi le groupe comprenant l'éthylèneglycol, le 1,4-butanediol, le 1,4-dihydroxyméthyl-cyclohexane, l'acide téréphtalique, l'acide isophtalique, l'acide adipique, l'acide azélaïque, l'acide sébacique, l'ester diméthylque de l'acide téréphtalique, l'ester diméthylque de l'acide azélaïque, l'ester diméthylque de l'acide sébacique, l'éther diglycidyle de Bisphénol-A, l'acide n-décanedicarboxylique-1,10, le polyéthylèneglycol et le polybutylèneglycol.
10. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la couche auto-adhésive faisant office de réservoir contient au moins une substance active, de préférence choisie parmi le groupe comprenant des psychotropes, des analgésiques et des hormones.
11. Système thérapeutique transdermique selon la revendication 10, dans lequel l'hormone est l'oestradiol, l'analgésique est la buprénorphine et le psychotrope est un médicament parasymphomimétique.
12. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la couche auto-adhésive faisant office de réservoir contient un polymère hydrophile.
13. Système thérapeutique transdermique selon la revendication 12, dans lequel le polymère hydrophile est une polyvinylpyrrolidone, de préférence une polyvinylpyrrolidone dont le poids moléculaire se situe dans le domaine de 1×10^3 à 2×10^6 .
14. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le côté de la couche dorsale tourné vers l'extérieur présente un élément de marquage-mise en oeuvre contrastant de l'autre surface.
15. Système thérapeutique transdermique selon la revendication 14, dans lequel l'élément de marquage-mise en oeuvre est un marqueur coloré, de préférence sous forme d'une bande, ou un fil coloré.
16. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications 14 ou 15, dans lequel l'élément de marquage-mise en oeuvre présente une élasticité qui se situe dans le domaine de -20 % à +20 %, rapportée à l'élasticité de la partie restante de la couche dorsale.
17. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la couche dorsale présente une perméabilité à la vapeur d'eau qui s'élève à au moins $0,1 \text{ g/m}^2/\text{h}$, de préférence de 1 à $20 \text{ g/m}^2/\text{h}$.
18. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le système présente une fraction superficielle occupée par les pores possédant une dimension $\leq 400 \mu\text{m}^2$ dans le domaine de 10 % à 50 %.
19. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la couche dorsale présente un nombre de fils de chaîne dans le domaine de 300 à 350, de préférence de 310 à 330 et/ou un nombre de fils de trame dans le domaine de 100 à 140, de préférence dans le domaine de 120 à 130, respectivement tous les 10 cm du tissu à l'état non étiré.
20. Procédé pour la fabrication d'un système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, comprenant les étapes consistant à :
 - incorporer dans un stratifié en forme de bande déposé au préalable, comprenant une couche dorsale élastique unidirectionnelle, le cas échéant auto-adhésive, et une couche de protection pelliculable, de manière succes-

- sive, en direction longitudinale, des sections auto-adhésives faisant office de réservoir de substance active,
 - couper par poinçonnage la couche dorsale,
 - éliminer les rognures de la couche dorsale,
 - couper ensuite la couche de protection dans les espaces intermédiaires ménagés entre les sections faisant
- 5 office de réservoir de substance active.

21. Système thérapeutique transdermique selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour faire office d'em-
plâtre à utiliser pendant plusieurs jours, en particulier pour le traitement de douleurs ou de la toxicomanie.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

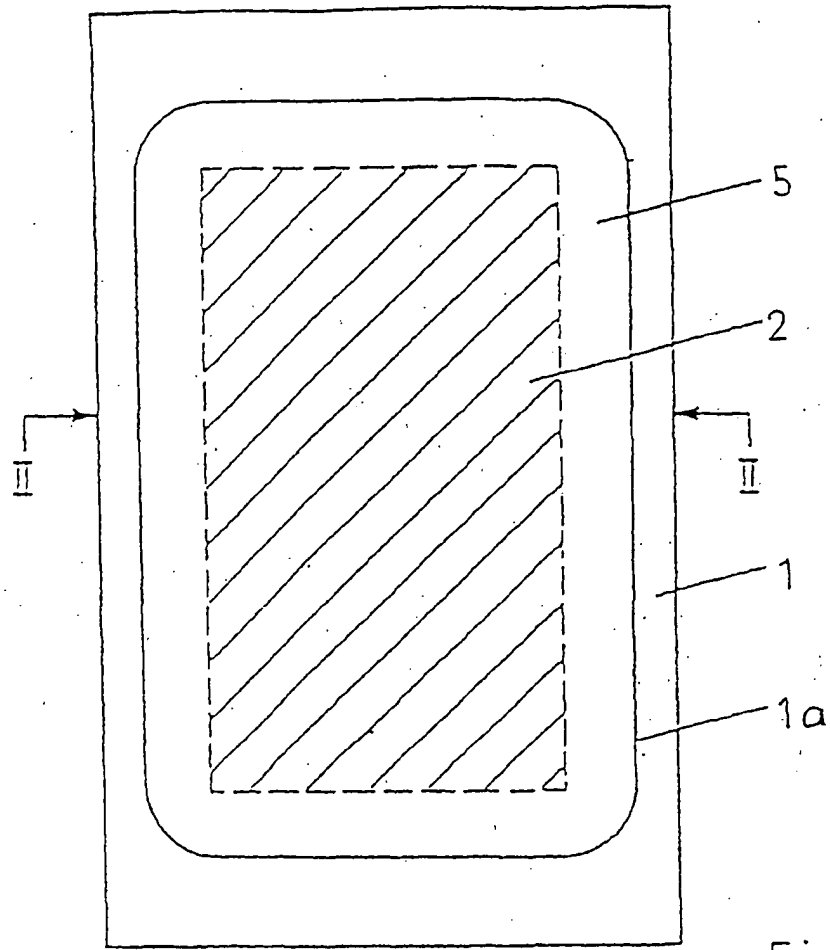


Fig. 1

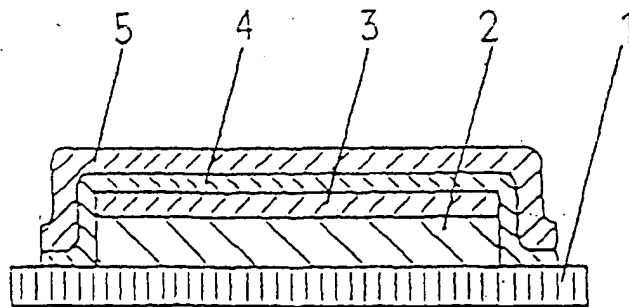


Fig. 2